

6-30-2021

## Current Clinical Approach of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection

Frans Liwang

*Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, fr\_archy02@yahoo.com*

Robert Sinto

*Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Liwang, Frans and Sinto, Robert (2021) "Current Clinical Approach of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.307

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/7>

This Literature Review is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Pendekatan Klinis Terkini Infeksi *Clostridium difficile* Nosokomial

## *Current Clinical Approach of Nosocomial Clostridium difficile Infection*

Frans Liwang, Robert Sinto

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Frans Liwang, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: fr\_archy02@yahoo.com

### ABSTRAK

Kejadian infeksi *Clostridium difficile* (ICD) di rumah sakit telah menjadi ancaman global karena angka insidennya semakin meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Infeksi nosokomial ini berkaitan erat dengan penggunaan antibiotik di layanan kesehatan dan lebih sering terjadi pada pasien usia lanjut. Penggunaan antibiotik dapat memicu kolonisasi dan ICD melalui proses disbiosis mikrobiota saluran cerna serta interaksi sistem imun *innate* di saluran cerna. Manifestasi ICD pun sangat beragam, mulai dari diare ringan hingga nekrosis mukosa usus yang dapat bersifat fulminan. Mengingat tidak seluruh kolonisasi dapat menjadi infeksi, maka pemeriksaan penunjang, seperti kultur toksigenik, deteksi asam nukleat, dan uji imunologik feses, hanya direkomendasikan pada kasus simtomatik. Dalam hal tata laksana, upaya kendali dan pencegahan infeksi, termasuk penggunaan antibiotik secara rasional, menjadi hal yang penting. Selain penggunaan antibiotik untuk eradikasi bakteri, prosedur pembedahan perlu dipertimbangkan pada kasus fulminan. Alternatif lain yang telah tersedia untuk kasus ICD rekurens, antara lain transplantasi mikrobiota fekal, penggunaan antibodi antitoksin, serta beberapa antibiotik baru.

**Kata Kunci:** *Clostridium difficile*, diare, nosokomial, penggunaan rasional antibiotik

### ABSTRACT

Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection (CDI) has become one of the global threats because the incidence has increased in recent decades. This nosocomial infection is closely related to antibiotic use in health services and is commonly found in the elderly. Antibiotics can promote colonization and CDI by intestinal microbiota dysbiosis and complex innate immune system activation. The manifestation also has a wide spectrum, ranging from mild diarrhea to fulminant colonic mucosal necrosis. Given that not all colonized subjects will be infected, further investigations such as toxigenic culture, nucleic-acid detection, and stool immunologic tests are only useful in symptomatic cases. In all CDI cases, an effort to control and prevent infections, including rational use of antibiotics, is warranted. Besides the use of antibiotics to eradicate the bacteria, surgery is often indicated in fulminant cases—another novel therapy for recurrent CDI as follows fecal microbiota transplantation, antitoxin antibody, and novel antibiotics.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, diarrhea, nosocomial, rational use of antibiotics

## PENDAHULUAN

Infeksi *Clostridium difficile* (ICD) merupakan penyebab penting kejadian diare di rumah sakit dan sentra kesehatan lainnya. Seiring meningkatnya penggunaan antibiotik di berbagai layanan kesehatan, kejadian ICD pun dilaporkan semakin bertambah dalam beberapa dekade terakhir di seluruh dunia.<sup>1</sup> Semakin tingginya insiden ICD juga disertai dengan peningkatan mortalitas dan biaya pengobatan. Meski *C. difficile* dapat menyebabkan kolonisasi asimtomatik atau penyakit ringan dan swasirna (*self-limiting*), tidak sedikit kasus ICD yang bersifat fulminan dengan angka mortalitas yang tinggi.<sup>2</sup> Oleh sebab itu, modalitas diagnostik dan terapi ICD telah mengalami perkembangan dalam dekade terakhir, terutama dalam aspek preventif, deteksi dini, dan pengobatan. Tulisan ini menyajikan saripati informasi terkini mengenai aspek mikrobiologi, patogenesis, hingga pengelolaan klinis kasus ICD nosokomial.

## EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Pada dasarnya ICD dapat terjadi di rumah sakit (nosokomial) maupun komunitas, meski kejadian nosokomial dilaporkan jauh lebih tinggi. Studi multisentra di Eropa yang melibatkan 37 rumah sakit di 14 negara melaporkan angka ICD terkait perawatan kesehatan sekitar 4,2 – 131,8 per 10.000 kepulungan pasien (median 16,4 per 10.000 kepulungan pasien) dan 0,6 – 8,5 per 10.000 hari perawatan pasien (median 3,7 per 10.000 hari perawatan pasien).<sup>3</sup> Sebagai perbandingan, angka ICD di komunitas dilaporkan sekitar 30 – 120 kasus per 100.000 orang per tahun di Amerika Serikat dan 730 kasus per 100.000 penduduk per tahun di Belanda.<sup>4,5</sup> Di negara Asia sendiri, meta-analisis tahun 2017 (n=37.663) mengungkap kejadian ICD sebesar 11,5% (5,3 per 10.000 hari perawatan pasien) pada subjek yang berisiko.<sup>6</sup> Selain di rumah sakit, angka kejadian *C. difficile* yang tinggi juga dijumpai pada perawatan kronik (*nursing home*) dan ruang rawat akut.<sup>7,8</sup>

Hingga saat ini belum ada data mengenai ICD nosokomial di Indonesia. Namun, untuk kasus ICD di komunitas, studi potong-lintang di Sumatra Utara (n=170) menemukan sekitar 14,7% positif *C. difficile* berdasarkan kultur pada subjek dengan keluhan diare, sementara studi di Jawa Tengah (n=340 subjek dengan diare) menemukan 20,6% positif berdasarkan uji *glutamate dehydrogenase*.<sup>9,10</sup> Diduga, kejadian ICD nosokomial juga lebih tinggi dibandingkan di komunitas.

Faktor risiko utama kejadian ICD nosokomial ialah pajanan antibiotik, frekuensi dan durasi rawat inap, serta usia lanjut.<sup>11</sup> Antibiotik yang paling sering menyebabkan

ICD nosokomial ialah sefalosporin generasi ketiga (OR 3,2 [IK 95% 1,8 – 5,71]), klindamisin (OR 2,9 [IK 95% 2 – 4]), sefalosporin generasi keempat (OR 2,14 [IK 95% 1,3 – 3,52]), karbapenem (OR 1,8 [IK 95% 1,3 – 2,7]), kotrimoksazol (OR 1,8 [IK 95% 1,3 – 2,7]), dan fluorokuinolon (OR 1,7 [IK 95% 1,2 – 2,4]),<sup>12</sup> meskipun jumlah penggunaan antibiotik dan durasi pajanan juga sangat berperan. Selama rawat inap, seorang pasien tanpa kolonisasi memiliki risiko transmisi ICD dari pasien lain di rumah sakit ialah 2,3% (IK 95% 1,7 – 3,2%) per hari perawatan.<sup>13</sup> Beberapa faktor lain yang juga diduga berperan antara lain jumlah komorbiditas, penyakit saluran cerna inflamatorik, imunodefisiensi, penggunaan penghambat pompa proton (*pooled-OR* 1,99; IK 95% 1,73 – 2,30), pemakaian selang nasogastrik (RR 1,81; IK 95% 1,17 – 2,81).<sup>14,15</sup>

## ASPEK MIKROBIOLOGI

*C. difficile* merupakan bakteri basil gram positif, bersifat anaerob, berbentuk spora, dan penghasil toksin.<sup>16</sup> Bakteri ini awalnya ditemukan sebagai flora normal pada neonatus, dan disebut sebagai *Bacillus difficilis* karena sulit (*“difficult”*) untuk diisolasi dan dilakukan kultur pada masa tersebut. *C. difficile* mampu menghasilkan eksotoksin A (TcdA) dan/atau toksin B (TcdB) yang berperan sebagai faktor virulensi penyebab penyakit. Toksin A bersifat enterotoksin yang dapat merusak sawar mukosa usus dan merangsang pengeluaran cairan, sementara toksin B bersifat sitotoksin yang dapat merusak sel-sel kolon. Terdapat jenis toksin lain pada strain *C. difficile* lain, terutama *ribotype* 027, yang disebut toksin biner atau *C. difficile transferase* yang dapat menyebabkan inflamasi dan kehilangan cairan yang banyak dari kolon.<sup>2</sup>

Kolonisasi *C. difficile* terjadi melalui spora yang masuk secara oral dari lingkungan atau individu lain yang terinfeksi. Meski *C. difficile* merupakan organisme anaerob, spora bakteri ini dapat bertahan pada lingkungan aerob selama beberapa bulan hingga tahun. Spora *C. difficile* bersifat resisten terhadap asam lambung, dan dapat tumbuh menjadi sel vegetatif pada kondisi kolon yang aerob.<sup>16</sup>

## PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Peran kolonisasi *C. difficile* terhadap kejadian ICD kontroversi dan belum diketahui dengan jelas. Sekitar 0 – 17,5% individu dewasa memiliki kolonisasi *C. difficile* tanpa manifestasi klinis ICD, bahkan 1-5% kasus merupakan strain toksinogenik.<sup>16</sup> Angka kolonisasi ditemukan lebih tinggi pada individu pasca rawat inap dalam satu tahun terakhir, penggunaan kortikosteroid, serta memiliki

riwayat ICD sebelumnya. Kendati demikian, kolonisasi *C. difficile* memiliki potensi pembawa penyakit dan dapat menularkan bakteri ke individu lain. Pada beberapa individu, kolonisasi justru dapat menghasilkan antibodi yang dapat memproteksi inang (*host*).<sup>17</sup>

Perkembangan kolonisasi *C. difficile* menjadi infeksi sangat bergantung pada interaksi antara bakteri, faktor inang, dan lingkungan. Faktor inang intrinsik (*intrinsic*) yang berperan ialah mikrobiota lokal, sekresi asam empedu, bakteriosin, reseptor TcdA, dan sistem imun *innate*. Sementara faktor lingkungan yang berperan berupa penggunaan antibiotik, faktor usia, durasi rawat inap, higienitas makanan, dan penggunaan penghambat pompa proton.<sup>2</sup>

### Faktor Inang

Salah satu teori yang menjelaskan pertumbuhan dan perkembangan *C. difficile* di saluran cerna adalah proses disbiosis intestinal. Saluran cerna merupakan suatu ekosistem mikrobiota yang didominasi oleh filum *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, dan berperan dalam metabolisme sel inang, fungsi nutrisi, maturasi sistem imun, serta efek protektif terhadap patogen. Dalam kehidupan manusia, pola diet, faktor geografis, hingga penggunaan antibiotik dapat memengaruhi struktur dan fungsi mikrobiota intestinal.<sup>18</sup> Adanya disbiosis intestinal dapat mengakibatkan resistensi kolonisasi sehingga koloni *C. difficile* dapat tumbuh dan berkembang di saluran cerna.<sup>16</sup>

Selain itu, mikrobiota intestinal dapat menghasilkan enzim 7-dehidroksilase yang mengubah senyawa *cholate* dan *chenodeoxycholate*/CDCA (komponen utama asam empedu manusia) menjadi *deoxycholate* dan *lithocholate*. *Cholate* dapat menstimulasi pertumbuhan spora *C. difficile*, sementara CDCA memiliki efek inhibisi kuat terhadap pertumbuhan spora. Adanya disbiosis mikrobiota, ditambah dengan faktor eksternal seperti penggunaan antibiotik dalam waktu lama, akan mengubah rasio *cholate* dan CDCA sehingga *C. difficile* dapat tumbuh.<sup>19</sup>

### Faktor Virulensi

*C. difficile* dapat memicu sistem imun *innate* melalui empat efektor yang berbeda, namun semuanya melibatkan aktivasi NF- $\kappa$ B dan transkripsi faktor AP-1 (lihat **Gambar 1**). Faktor virulensi utama, yakni TcdA dan TcdB, akan berikatan dengan reseptor sehingga terjadi internalisasi toksin secara endositosis. Toksin yang berada intrasel kemudian mengaktifkan jalur inflamasi dan NLRP3 (*NOD*-, *LRR*-, *pyrin-domain-containing 3*) hingga terjadi

induksi NF- $\kappa$ B dan AP-1. Mekanisme induksi inflamasi lain dapat berasal dari dinding sel, protein permukaan *slpA*, dan flagel bakteri.<sup>2</sup>

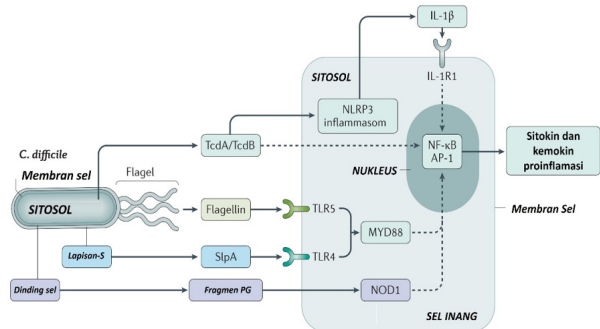
*C. difficile* strain *ribotype* 027 dan 078 dapat menghasilkan toksin ketiga, yaitu toksin biner. Peran toksin tersebut sebenarnya belum diketahui dengan jelas, namun diduga berperan dalam kerusakan mikrotubulus sel epitel sehingga meningkatkan kemampuan bakteri untuk menempel dan kolonisasi.<sup>16,20</sup>

### Manifestasi Klinis

Gejala klinis ICD dapat berupa diare yang ringan dan swasirna, namun juga dapat berupa kolitis fulminan seperti kolitis pseudomembran, megakolon toksik, perforasi saluran cerna, hingga sepsis serta kegagalan multiorgan.<sup>21</sup> Pada kasus yang ringan, diare umumnya bersifat akut, disertai dengan nyeri atau kram abdomen bawah, demam ringan, mual, dan anoreksia. Diare kadang disertai mukus atau darah samar, namun jarang terjadi melena atau *hematochezia*. Umumnya gejala gastrointestinal muncul setelah penggunaan antibiotik, dapat terjadi durante atau pasca-satu bulan terapi antibiotik.<sup>2</sup>

Pada kasus yang berat, manifestasi kolitis umumnya berupa diare, nyeri abdomen pada kuadran kiri atau nyeri difus, distensi abdomen, demam, hipovolemia, asidosis laktat, hipoalbuminemia, peningkatan kreatinin serum, dan leukositosis yang signifikan (dapat mencapai 40.000/uL).<sup>2</sup> Disebut kolitis fulminan, apabila keluhan disertai syok atau hipotensi, ileus, atau megakolon. Adanya megakolon dapat mengakibatkan komplikasi perforasi usus dengan manifestasi rigiditas abdomen, bising usus menurun, nyeri hebat abdomen, dan temuan udara bebas dalam pemeriksaan pencitraan abdomen.<sup>22,23</sup> Sementara itu, manifestasi ekstra-intestinal jarang ditemukan, termasuk bakteremia, tetapi pernah dilaporkan dalam beberapa kasus.<sup>2</sup>

Untuk kepentingan pengelolaan klinis, berdasarkan derajat penyakitnya, ICD dapat dikategorikan menjadi ringan-sedang, berat, komplikata, dan kasus rekuren. Deskripsi masing-masing kategori dapat dilihat pada **Tabel 1**.



**Gambar 1. Respons imun innate sel inang terhadap *Clostridium difficile*<sup>2</sup>**

*C. difficile* dapat memicu respon imun innate melalui empat jalur: (i) toksin A dan B (TcdA/TcdB) yang mengaktifasi jalur inflammasom NLRP3; (ii) protein A (SlpA) dan (iii) flagelin pada permukaan *C. difficile* yang berikatan pada toll-like receptor-4 dan -5 (TLR4 dan TLR5), mengaktifasi jalur myeloid differentiation primary response-88 (MYD88); (iv) dinding sel *C. difficile* mengandung fragmen peptidoglikan yang mengaktifasi jalur nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-1 (NOD1). Seluruh jalur tersebut berujung pada produksi nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) dan faktor transkripsi AP-1 yang berujung pada produksi sitokin dan kemokin proinflamasi.

**Tabel 1. Klasifikasi klinis infeksi *Clostridium difficile* (berdasarkan IDSA/SHED, 2017)<sup>24</sup>**

Kategori	Gejala dan tanda klinis	Faktor risiko terkait
Ringan - Sedang	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diare tanpa tanda infeksi sistemik</li> <li>Leukosit &lt;15.000/mL</li> <li>Kreatinin serum &lt;1,5 kali nilai awal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Penggunaan antibiotik</li> <li>Rawat inap sebelumnya</li> <li>Durasi rawat inap yang lama</li> <li>Penggunaan penghambat pompa proton</li> <li>Mendapatkan kemoterapi</li> <li>Penyakit ginjal kronis</li> <li>Penggunaan selang makan</li> </ul>
Berat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tanda infeksi sistemik, atau</li> <li>Leukosit <math>\geq</math>15.000/mL</li> <li>Kreatinin serum <math>\geq</math>1,5 kali nilai awal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usia lanjut</li> <li>Infeksi strain BI/NAP1/027</li> </ul>
Komplikata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tanda sistemik: hipotensi, ileus, megakolon</li> </ul>	Sama seperti kategori berat, ditambah: <ul style="list-style-type: none"> <li>riwayat operasi</li> <li>riwayat penyakit usus inflamatorik</li> <li>penggunaan imunoglobulin intravena</li> </ul>
Rekurens	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infeksi berulang dalam kurun 8 minggu setelah ICD tertangani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usia <math>\geq</math>65 tahun,</li> <li>Sedang menggunakan antibiotik,</li> <li>Komobiditas yang signifikan,</li> <li>Sedang menggunakan penghambat pompa proton</li> <li>Derajat penyakit yang berat sebelumnya</li> </ul>

## DIAGNOSIS

Diagnosis ICD ditegakkan berdasarkan adanya manifestasi klinis ditambah pemeriksaan penunjang laboratorium. Pemeriksaan laboratorium tersebut dapat dikategorikan menjadi: (i) uji deteksi produk *C. difficile*, seperti (*glutamate dehydrogenase* [GDH]), asam lemak aromatik, atau toksin TcdA dan TcdB; (ii) kultur untuk deteksi *C. difficile* penghasil toksin; (iii) amplifikasi asam

nukleat (*nucleic acid amplification tests/NAAT*) terhadap gen *C. difficile* (deteksi rRNA 16S, gen penghasil toksin, atau gen penyandi GDH). Uji yang mendeteksi toksin bersifat spesifik untuk ICD, sementara uji yang mendeteksi komponen bakteri lebih sering menemukan kolonisasi daripada penyakit.<sup>2,21</sup>

Baku emas diagnosis ICD ialah kultur toksigenik.<sup>25</sup> Spesimen feces dilakukan kultur pada media anaerob yang khusus selama 24-48 jam, dilanjutkan seleksi koloni dan konfirmasi taksonomi (menggunakan EIA atau PCR), lalu isolat diinkubasi selama 48 jam dan dilanjutkan *cell cytotoxicity assay* (CCA). Metode CCA dilakukan dengan mengambil filtrat dari suspensi feces atau supernatan, hasil kultur diinokulasikan ke dalam kultur sel untuk melihat efek sitopatik setelah 24-48 jam.<sup>21</sup> Uji ini memiliki nilai sensitivitas 94 – 100% dan spesifisitas 99%, namun kekurangannya ialah pemeriksaan kompleks, durasi lama, dan biaya relatif mahal.<sup>25</sup>

Untuk kepentingan klinis praktis, Infectious Diseases Society of America (IDSA) dan Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)<sup>24</sup> tahun 2018 merekomendasikan pada individu simptomatik, yakni mengalami awitan baru perubahan konsistensi feces cair,  $\geq$ 3 kali dalam 24 jam dan tidak dapat dijelaskan penyebabnya, dapat dilakukan pemeriksaan: (i) NAAT tunggal, atau (ii) uji toksin feces yang dilakukan secara bertahap (GDH ditambah toksin, dilanjutkan NAAT, atau NAAT ditambah toksin). Pemeriksaan NAAT memiliki nilai sensitivitas 86 – 92% dan spesifisitas 94 – 97%, sementara metode uji bertahap memiliki nilai sensitivitas 68 – 100% dan spesifisitas 92 – 100%.<sup>25</sup> Namun, pada individu asimtomatik dengan risiko tinggi, IDSA/SHEA lebih meromendasikan uji toksin feces yang dilakukan bertahap dibandingkan NAAT tunggal.<sup>24</sup>

Pemeriksaan penunjang lain, seperti endoskopi saluran cerna bawah (dapat ditambah histopatologi), dapat mengidentifikasi pseudomembran kolitis, meski jarang diperlukan untuk penegakan diagnosis. *CT-scan* abdomen bermanfaat untuk menilai komplikasi, seperti kolitis berat, megakolon, atau ileus. Diagnosis diferensial lain yang perlu dipertimbangkan pada kasus diare akibat antibiotik ialah infeksi *Staphylococcus aureus*, *C. perfringens*, *Clostridium sordellii*, atau *Klebsiella oxytoca*.<sup>26</sup>

## TATA LAKSANA

### Kendali Infeksi

Pada sentra layanan kesehatan, transmisi spora *C. difficile* umumnya terjadi melalui kontaminasi tangan petugas kesehatan, meski kontak dengan lingkungan

(seperti peralatan medis) yang terkontaminasi juga dapat terjadi. Spora *C. difficile* dapat bertahan lama pada permukaan dan resisten terhadap berbagai disinfektan serta alkohol standar untuk cuci tangan.<sup>27</sup> Oleh sebab itu, kejadian ICD di rumah sakit merupakan sumber infeksi nosokomial bagi pasien lainnya sehingga perlu dilakukan isolasi kontak untuk mencegah kontaminasi lingkungan lebih lanjut.<sup>28</sup> Beberapa upaya alternatif dekontaminasi lingkungan yang dapat dilakukan di antaranya yaitu dengan menggunakan gas hidrogen peroksida dan ultraviolet. Keduanya terbukti dapat membunuh spora, namun efektivitas dari segi ekonomis belum diketahui.<sup>2</sup>

### Antimikroba dan Pembedahan

Antibiotik yang tidak rasional dan diduga berkaitan dengan ICD perlu dihentikan, serta menghindari penggunaan antimotilitas dan penghambat pompa proton.<sup>2</sup> Pilihan antibiotik yang dapat digunakan pada ICD ialah metronidazol, vankomisin, dan fidaxomisin.<sup>25</sup> Dalam hal pencapaian kesembuhan simptomatik, hasil meta-analisis dari Cochrane tahun 2017 (n=22 studi, 3215 subjek) mengungkap bahwa vankomisin lebih superior dibandingkan metronidazol (79% vs. 72%), sementara fidaxomisin lebih superior dibandingkan vankomisin (71% vs. 61%).<sup>29</sup> Umumnya dosis obat yang digunakan dalam uji klinis untuk kasus ringan ialah metronidazol 4 x 375 mg PO, vankomisin 4 x 125 mg PO, serta fidaxomicin 2 x 200 mg PO selama 10 hari.<sup>24</sup>

Kasus ICD fulminan dapat bersifat letal dengan angka mortalitas mencapai 80%. Pasien tersebut memerlukan kolektomi abdominal total atau ileostomi dan lavase kolon, meski belum ada protokol yang resmi. Pembedahan perlu dipertimbangkan pada kasus megakolon toksik, klinis sepsis dan difungsi organ multipel, abdomen akut, dan ileus berat.<sup>2,25</sup> Pada kasus tersebut, IDSA/SHEA merekomendasikan pemberian kombinasi vankomisin 4 x 500 mg dan metronidazol 3 x 500 mg intravena.<sup>24</sup>

### Infeksi Rekurens

Meski berhasil ditangani secara adekuat, kasus ICD memiliki risiko rekurens sekitar 15 – 25% dalam 8 minggu pasca pengobatan. Rekurensi tersebut berhubungan dengan gangguan respons imun terhadap toksin *C. difficile* dan/atau perubahan mikrobiota kolon. Angka rekurensi ditemukan lebih rendah pada pengobatan fidaxomisin (13%) dibandingkan vankomisin (25%). Oleh karena itu, beberapa pakar merekomendasikan penggunaan fidaxomisin atau vankomisin sebagai pengobatan kasus rekurens, tergantung dari antibiotik awal yang digunakan.<sup>24</sup>

### Terapi yang Sedang Dikembangkan

Hingga saat ini belum ada bukti kuat yang mendukung penggunaan probiotik untuk mencegah rekurensi ICD, serta belum ada imunoterapi yang tersedia.<sup>2</sup> Transplantasi mikrobiota fekal (TMF) telah menjadi terapi alternatif bagi individu dengan angka rekurensi ICD yang tinggi. Kasus ICD yang rekurens lebih dari dua kali, efikasi antibiotik dilaporkan menurun drastis hingga 30%. Pada kondisi tersebut, sebuah studi acak tersamar ganda telah membuktikan bahwa TMF berhasil mengobati 81% kasus ICD berulang. Namun, TMF belum memiliki protokol standar dan efek jangka panjangnya terhadap mikrobiota usus belum diketahui efek jangka panjangnya.<sup>26</sup>

Telah dikembangkan terapi antibodi monoklonal untuk mencegah rekurensi ICD. Actoxumab (MK-3415) merupakan antibodi terhadap antitoksin TcdA, sementara bezlotoxumab (MK-6072) adalah antibodi antitoksin TcdB; keduanya memblokir pengikatan toksin terhadap sel inang sehingga mencegah kerusakan epitel saluran cerna.<sup>26</sup> Penggunaan kombinasi bezlotoxumab dan actoxumab [NNT=10] lebih superior untuk mencegah rekurensi dalam 12 minggu dibandingkan dengan bezlotoxumab saja [NNT=9] atau plasebo (15,4% vs. 16,5% vs 26,6%).<sup>30</sup>

Beberapa antibiotik juga dikembangkan untuk terapi ICD rekurens dengan potensi resistensi yang rendah, seperti cadazolid dan surotomisin. Cadazolid merupakan golongan oxazolidinon yang bekerja pada ribosom 50S untuk menghambat proses sintesis DNA dan protein bakteri, sementara surotomicin adalah analog daptomisin yang mampu merusak membran sel bakteri. Penggunaan surotomisin relatif tidak mengganggu mikrobiota usus karena tidak memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob gram negatif dan fakultatif. Kedua obat tersebut saat ini masih dalam uji klinis fase 3.<sup>26</sup>

### SIMPULAN

*C. difficile* merupakan salah satu penyebab infeksi di rumah sakit yang menimbulkan masalah kesehatan yang besar. Kejadian ICD erat kaitannya dengan pajanan antibiotik, lama rawat inap, usia lanjut, dan riwayat infeksi sebelumnya. Diagnosis ICD dapat ditegakkan berdasarkan adanya gejala klinis ditambah uji cepat pada sediaan feses, seperti uji serologi (uji toksin A dan B) atau deteksi asam nukleat. Tata laksana secara komprehensif mencakup kendali dan pencegahan infeksi, penggunaan antibiotik untuk eradikasi bakteri serta pertimbangan prosedur bedah pada kasus fulminan. Pada kasus rekurens, prosedur transplantasi mikrobiota feses, antibodi antitoksin, serta antibiotik baru dapat menjadi pilihan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinshof S, Vehreschild M. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(1):23-9.
- Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020.
- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: The european, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1208-19.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the united states. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
- Hensgens MP, Goorhuis A, van Kinschot CM, Crobach MJ, Harmanus C, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection in an endemic setting in the netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(4):587-93.
- Deshpande A, Borren NZ, Ghadermarzi S, Hutfless S, Ananthakrishnan AN. The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176797.
- Hunter JC, Mu Y, Dumyati GK, Farley MM, Winston LG, Johnston HL, et al. Burden of nursing home-onset *Clostridium difficile* infection in the united states: estimates of incidence and patient outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):ofv196.
- Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z, Avery L, Coffin N, Dudeck MA, et al. Vital signs: Preventing antibiotic-resistant infections in hospitals - united states, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(9):235-41.
- Seugendo M, Janssen I, Lang V, Hasibuan I, Bohne W, Cooper P, et al. Prevalence and strain characterization of *Clostridioides (Clostridium) difficile* in representative regions of Germany, Ghana, Tanzania and Indonesia - a comparative multi-center cross-sectional study. *Front Microbiol*. 2018;9:1843.
- Collins DA, Gasem MH, Habibie TH, Arinton IG, Hendriyanto P, Hartana AP, et al. Prevalence and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in indonesia. *New Microbes New Infect*. 2017;18:34-7.
- Watson T, Hickok J, Fraker S, Korwek K, Poland RE, Septimus E. Evaluating the risk factors for hospital-onset *Clostridium difficile* infections in a large healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1957-9.
- Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-91.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):742-8.
- Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6500-15.
- Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W. Nasogastric tube and outcomes of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018;11(1):40-5.
- Schaffler H, Breitruck A. *Clostridium difficile* - from colonization to infection. *Front Microbiol*. 2018;9:646.
- Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S. New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection-narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):483-92.
- Zhang L, Dong D, Jiang C, Li Z, Wang X, Peng Y. Insight into alteration of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection and asymptomatic *c. Difficile* colonization. *Anaerobe*. 2015;34:1-7.
- Vincent C, Manges AR. Antimicrobial use, human gut microbiota and *Clostridium difficile* colonization and infection. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(3):230-53.
- Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol Immunol*. 2015;63(2):193-202.
- Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: Diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):463-8.
- Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: A worldwide disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1-6.
- Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(11):1106-17.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987-94.
- Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA*. 2015;313(4):398-408.
- Peng Z, Ling L, Stratton CW, Li C, Polage CR, Wu B, et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):15.
- Daneman N, Guttmann A, Wang X, Ma X, Gibson D, Stukel TA. The association of hospital prevention processes and patient risk factors with the risk of *Clostridium difficile* infection: a population-based cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2015;24(7):435-43.
- Freedberg DE, Salmasian H, Cohen B, Abrams JA, Larson EL. Receipt of antibiotics in hospitalized patients and risk for *Clostridium difficile* infection in subsequent patients who occupy the same bed. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(12):1801.
- Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004610.
- Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-17.